

# **Prognosen för melanompatienter då metastaser konstaterats i portvaktsskörtel**

Oscar Danielsson

Medicine kandidat

Medicinska fakulteten vid Helsingfors Universitet

Helsingfors 2016

Avhandling

oscar.danielsson@helsinki.fi

Handledare: Virve Koljonen, Susanna Virolainen

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty <b>Medicinska fakulteten</b>		Laitos – Institution – Department	
Tekijä – Författare – Author <b>Oscar Danielsson</b>			
Työn nimi – Arbetets titel – Title <b>Prognosen för melanompatienter då metastaser konstaterats i portvaktsskörtel</b>			
Oppiaine – Läroämne – Subject <b>Medicin</b>			
Työn laji – Arbetets art – Level <b>Avhandling</b>	Aika – Datum – Month and year <b>April 2016</b>	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages <b>30</b>	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Hudmelanom är en malign sjukdom som afficerar huden. Tumören infiltrerar kringliggande vävnader och sprids genom metastasering, främst via lymfkärl till lymfknutor. Vid utredning av melanom är det viktigt att utreda om sjukdomen spridit sig till de närmaste lymfknutorna, portvaktsskörtlarna. Ifall metastaser konstateras i portvaktsskörtel utförs körtelutrymning av det lymfknutområde där metastaser konstaterats. Målet med studien är att granska metastasfynd i portvaktsskörtel från åren 2012 och 2013 för att utreda hur metastasfyndet påverkar patientens prognos samt hur ofta ytterligare metastaser konstateras i körtelutrymning. I studien konstaterades metastaser i portvaktsskörtel hos 16,7 % av patienterna. Hos 16,7 % av patienterna konstaterades metastaser i körtelutrymning. Överlevnadsprognosen för patienter med metastaser i portvaktsskörtel motsvarade resultat i tidigare studier. Övriga faktorer som försämrade prognosen bland patientmaterialet var hög ålder, stor metastas och lokalrecidiv. Studiens material bestod av 42 patienter, för att kunna fatta nya vårdbeslut om melanom krävs studier med större patientmaterial.</p> <p>(145 ord)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords <b>Melanoma; Sentinel Lymph Node Biopsy; Lymph Node Excision; Prognosis</b>			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

## Innehåll

1	Inledning.....	1
1.1	Definition av melanom .....	1
1.2	Epidemiologi .....	2
1.3	Etiologi .....	2
1.4	Klassificering .....	3
1.5	Prognos .....	7
1.6	Diagnostik och vård.....	8
2	Undersökning av portvaktsskörtel.....	10
2.1	Lymfcirkulationen och lymfknutor.....	10
2.2	Teknik.....	10
2.3	Lymfscintigrafi och undersökning av portvaktsskörtel .....	10
2.4	Portvaktsskörtelundersökningens inverkan på prognosen.....	11
2.5	Körtelutrymning.....	11
2.6	Behandling av metastaserat melanom .....	12
3	Studiens mål.....	13
4	Metoder och material .....	14
5	Resultat .....	15
5.1	Patientmaterialet.....	15
5.2	Egenskaper hos primärtumören .....	15
5.3	Undersökning av portvaktsskörtel .....	16
5.4	Körtelutrymning.....	18
5.5	Uppföljning och överlevnad.....	18
6	Diskussion.....	23
7	Tabeller.....	26
	Litteratur och källförteckning.....	27
	Bilder.....	30

# 1 Inledning

## 1.1 Definition av melanom

Melanom är en form av hudcancer. Det är en malign sjukdom som uppkommer ur melanocyter som genomgår dysplastiska förändringar. Melanocyter är pigmentceller som förekommer främst i huden, men även i andra organ som uvea, innerörat, hjärnhinnorna, skelettet och hjärtat. Melanocyternas uppgift är att producera pigmentet melanin, som absorberar ljus för att hindra ljuset från att tränga djupare in i kroppen. Melanom uppstår då pigmentcellerna genomgår mutationer som får dem att dela sig snabbare och bildar tumörer som infiltrerar andra vävnader. (1) Denna studie koncentrerar sig på hudmelanom.

Melanom sprider sig genom metastasering. Metastaseringen går till så att en liten cellpopulation lossnar från primärtumören och färdas längs lymfkärl till lymfknutor där metastasen bildar en ny tumör (2). Till sjukdomsförloppet hör att dessa metastaser infiltrerar kringliggande vävnader och skickar ytterligare metastaser. Slutligen sprider sig sjukdomen systemiskt via blodet till olika målorgan. Vanliga målorgan i melanom är subcutis, huden, lymfknutor, lungor och andra inre organ (3).

Metastaser indelas i olika grupper beroende på deras anatomiska läge i förhållande till primärtumören. Metastaser som är minst 0,05mm i diameter och befinner sig över 0,3mm från primärtumören kallas satelliter. Satelliter indelas ytterligare i mikrosatelliter och makrosatelliter beroende på om de upptäcks i mikroskopi eller kliniskt. Metastaser som befinner sig längre än 20mm från primärtumören men anatomiskt sett före lymfknutan kallas "in-transit"-metastaser. (4) Metastaser i lokala lymfknutor kallas för lymfknutmetastaser. Metastaser i andra organ kallas distala metastaser. Om sjukdomen återkommer lokalt efter att primärtumören opererats bort kallas dessa tumörer för recidiv eller lokalrecidiv.

Melanom kan uppstå i födelsemärken (nevus), vilket är fallet för ungefär 25 % av alla melanom, men melanom uppstår vanligen i tidigare frisk hud (5). Melanom indelas i

olika undergrupper beroende på tillväxtsätt. Vanliga tillväxtsätt är ytligt spridande melanom och nodulärt melanom (4).

## 1.2 Epidemiologi

Incidensen av melanom har ökat, under de senaste tio åren har incidensen för melanom i Finland ökat med 4.2 % för män och 6.6 % för kvinnor. Incidensen för män är 11.8/100 000 per år, medan incidensen för kvinnor är 9.8/100 000 per år. I Finland diagnostiseras årligen kring 1270 nya melanomfall. (6) Internationellt har incidensen för melanom ökat mest i de äldre åldersgrupperna (>60år), men incidensen bland de yngre åldersgrupperna har också ökat (7).

## 1.3 Etiologi

Risken att insjukna i melanom påverkas av genetiskt anlag och yttre faktorer. Till genetiskt anlag hör både direkta mutationer på gener som reglerar celldelning samt olika karaktärer i pigmentering. Melanom är vanligare bland människor som har en ljus pigmenterad hud som lätt bränns i solen. Ögonfärg kan också sammankopplas med skillnader i risken att insjukna i melanom. Mörkbrun ögonfärg är associerad med en högre risk för melanom än vad ögonfärgerna blå, grön och ljusbrun är. Likaså är melanom vanligare bland människor med ljus hårfärg. (7)

Individer med melanom i släkten har ungefär dubbelt så stor risk att insjukna i melanom jämfört med befolkningen inom samma geografiska område. Av de familjära melanomen kan 30-40 % förklaras med mutationer i två olika gener. (7)

Den viktigaste yttre riskfaktorn för melanom är exponering för ultraviolett strålning(5). Artificiell ultraviolett strålning, som används t.ex. i solarium, är associerad med en högre risk för melanom än naturlig ultraviolett strålning. Melanomincidensen är också vanligare på områden där utsättning för UV-ljus är kraftigare, t.ex. är incidensen för melanom i Australien högre än vad incidensen är i Finland. Som en viktig riskfaktor anses exponering för UV-strålning speciellt i ung ålder, varvid mängden födelsemärken ökar.

Trots att melanom kan uppstå i födelsemärken, anses inte medfödda födelsemärken vara en stor riskfaktor för melanom. (7)

Melanom är vanligare bland personer med sänkt immunförsvar. Olika orsaker till sänkt immunförsvar är maligna hematologiska sjukdomar, AIDS och immunnedsättande medicinering. (5) En annan riskfaktor är Parkinsons sjukdom (7). Trots att tobaksrökning är en riskfaktor för de övriga vanliga formerna av hudcancer (basaliom och spinocellulärt carcinom), är melanomincidensen bland icke-rökare högre än bland rökare (8).

#### 1.4 Klassificering

Melanom klassificeras enligt olika egenskaper som korrelerar med prognosen. Primärtumören klassificeras enligt hur djupt den infiltrerar huden, ulceration och mitoser. Tumörens djup beskrivs i millimeter, vilket är tumörens Breslow-mått. Infiltrationens djup beskrivs också enligt vilka vävnadslager den infiltrerar enligt Clarks gradering från I-V, se tabell 1.

Clark I	Epidermis ("in situ"-melanom)
Clark II	Infiltrerar papillära dermis
Clark III	Når gränsen till retikulära dermis
Clark IV	Infiltrerar retikulära dermis
Clark V	Infiltrerar subcutis

*Tabell 1: Clark-klassificering av melanom (9)*

Ett tecken på aggressiv tillväxt hos melanom är ulceration. Vid ulceration ses små sår på tumörens yta med mikroskop.

Aggressiv tillväxt hos tumören innebär att celldelningen sker i snabb takt, i.o.m. detta kan pågående mitoser ses vid mikroskopering av tumören. Därför klassificeras också primärtumören enligt hur många pågående mitoser som syns per kvadratmillimeter i tumören.

Melanom graderas som många andra cancersjukdomar också enligt TNM-gradering, som beskriver hur metastaserad sjukdomen är. T står för "Tumor", som beskriver

storleken på tumören, se tabell 2. N står för "Node", som beskriver huruvida sjukdomen afficerar lymfknutor, tabell 3. M står för "Metastases", som beskriver metastaser belägna anatomiskt distalt från primärtumören, tabell 4.

<b>T-klassificering</b>	<b>Breslow-mått</b>	<b>Andra egenskaper</b>
Tis ("in-situ")	NA	NA
T1	≤1mm	a: ulceration – ,mitoser <1/mm <sup>2</sup> b: ulceration+, eller mitoser ≥1mm <sup>2</sup>
T2	>1mm - ≤2mm	a: ulceration – b: ulceration +
T3	>2mm - ≤4mm	a: ulceration – b: ulceration +
T4	>4mm	a: ulceration – b: ulceration +

*Tabell 2: TNM-klassificering av melanom, T-värde (4)*

Lymfknutmetastaserna upptäcks antingen kliniskt som en palperbar knöl, eller vid mikroskopering. Ifall metastasen upptäcks kliniskt är det en makrometastas, medan mikrometastaser upptäcks vid mikroskopering. Ifall man i mikroskopin upptäcker små hopar med enstaka melanomceller, kallas dessa för isolerade tumörceller (ITC). Ett schema över N-graderingen ses i tabell 3.

<b>N-klassificering</b>	<b>Metastatiska lymfknutor</b>	<b>Metastasens storlek</b>
N0	0 st.	NA
N1	1 st.	a: mikrometastas b: makrometastas
N2	2-3 st.	a: mikrometastas b: makrometastas c: in-transit- eller satellit- metastaser utan afficierade lymfknutor
N3	≥4 st. eller 1-3 st. och in-transit- eller satellitmetastaser	

*Tabell 3: TNM-klassificering av melanom, N-värde (4)*

Lymfknutmetastaser klassas som distala ifall de befinner sig i andra lymfknutområden än det område där väktarlymfknotorna finns. Ett schema över M-klassificering ses i tabell 4.

<b>M-klassificering</b>	<b>Metastasens anatomiska läge</b>
M0	-
M1	a: distala hud-, subcutan- eller lymfknutmetastaser b: lungmetastas c: metastas i inre organ eller godtycklig distal metastas som höjer laktatdehydrogenas-koncentrationen i serum

*Tabell 4: TNM-klassificering av melanom, M-värde (4)*



För melanom finns också en anatomisk "Stage"-gradering som grundar sig på TNM-graderingen. "Stage"-graderingen beskriver hur långt framskriden sjukdomen är. En hög "Stage"-gradering korrelerar med en sämre prognos. "Stage"-graderingen graderas från 0-4, se tabell 5.

"Stage"	TNM-gradering
0	"in situ"-melanom
1	A: T1a, N=0, M=0 B: T1b-T2a, N=0, M=0
2	A: T2b-T3a, N=0, M=0 B: T3b-T4a, N=0, M=0
3	A: ingen ulceration i primärtumören och mikrometastas i max 3 lymfknutor, M=0 B: ulceration i primärtumören och mikrometastas i max 3 lymfknutor Eller: ingen ulceration i primärtumören men makrometastas i max 3 lymfknutor, M=0 Eller: ingen ulceration i primärtumören, N=2c, M=0 C: ulceration i primärtumören, N=2c, M=0 Eller: ulceration i primärtumören och makrometastas i max 3 lymfknutor, M=0 Eller: N=3, M=0
4	M1

Tabell 5: "Stage"-klassificering av melanom (4)

## 1.5 Prognos

Prognosen för melanom har ständigt blivit bättre. Detta tack vare effektivare behandling och förbättrad diagnostik. Totalt sett är prognosen för fem års överlevnad för hudmelanom 86 % för män, respektive 90 % för kvinnor i Finland (6). Prognosen beror på egenskaper hos primärtumören och ifall sjukdomen hunnit sprida sig. Prognosen är beroende av "Stage"-graderingen, se tabell 6.

Stage	Prognos för 5 års överlevnad
1A	95,3 %
1B	89,0 - 90,9 %
2A	77,4 - 78,7 %
2B	63,0-67,4 %
2C	45,1 %
3A	63,3 - 69,5 %
3B	46,3 - 59,0 %
3C	24,0 - 29,0 %
4	6,7 - 18,8 %

*Tabell 6: Prognos för olika "Stage"-graderingar av melanom (10)*

## 1.6 Diagnostik och vård

### 1.6.1 Diagnos

Melanom upptäcks ofta som en pigmenterad hudförändring, som skiljer sig från patientens andra födelsemärken. Egenskaper hos hudförändringar som väcker misstanke om melanom är en stor yta, ojämn yttre kant, färgen avviker från andra födelsemärken, hudförändringen är av olika färg i olika delar, asymmetrisk form och non-traumatiska sår på hudförändringens yta. Ett annat varningstecken är att hudförändringen växer, ändrar i form eller byter färg. (11)

Vid misstanke av melanom görs en diagnostisk excision med sparsam (1-2mm) marginal av hudförändringen. Om hudförändringen är stor kan man ta en biopsi av den del av förändringen som ser mest suspekt ut, denna biopsi görs med skalpell. Vävnadsprovet analyseras sedan med mikroskop av patolog som ger en patologisk-anatomisk diagnos(PAD). I PAD-utlåtandet ingår diagnos och klassificering; Breslow, Clark, ulceration och mitoser/mm<sup>2</sup>. I samband med excisionen/biopsin utförs en klinisk undersökning som går ut på att palpera den närliggande huden och samtliga lymfknotområden för att upptäcka eventuella metastaser. (12)

### 1.6.2 Behandling i primärskede

Då diagnosen klarnat utförs en re-excision med större marginal än vid den primära diagnostiska excisionen (biopsin). I samband med re-excisionen utreds metastasering genom undersökning av portvaktsskörtel, detta rekommenderas ifall tumörens Breslow-mått är  $\geq 1\text{mm}$  (se kapitel 2). Ifall det konstateras stora lymfknutor i den kliniska undersökningen görs en ultraljudsundersökning av lymfknutorna innan undersökning av portvaktsskörtel utförs. Ultraljudsundersökning görs också om primärtumörens Breslow-mått är över 4mm. Ifall undersökningen av portvaktsskörteln är negativ uppföljs patienten med klinisk undersökning. (12)

Beroende på melanomets "Stage" kan patienten få adjuvantterapi och/eller strålbehandling efter undersökning av portvaktsskörtel och körtelutrymning (12). Ifall primärtumören har ulceration eller sjukdomen spridits till lymfknutorna ( $N \geq 1$ ) kan patienten ha nytta av immunmodulatorn alfainterferon (9).

### 1.6.3 Vävnadsmarkörer

Vid mikroskoperingen färgas vävnadspreparaten först med Hematoxylin-eosin-färgning (HE-färgning) för att urskilja cellstrukturer. Vid misstanke om melanom kan ytterligare färgning göras för att upptäcka karakteristiska vävnadsmarkörer för melanom. Vanligt använda markörer är S-100-proteiner (S-100), "Human Melanoma Black 45" (HMB-45), "Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1" (MART-1), "Microphthalmia-associated Transcription Factor" (MITF) och tyrosinas. (13,14) Som differentialdiagnostik färgas preparaten också för vävnadsmarkörer karakteristiska för sarkom och karcinom.

I Finland färgas preparaten som erhålls i undersökning av portvakstkörtel först med HE-färgning, sedan färgas preparaten för S-100, HMB-45, MART-1 och tyrosinas (15). Då det är frågan om primärbiopsi och körtelutrymning färgas preparaten med HE-färgning, immunohistokemiska färgningsmetoder används endast om fyndet i HE-färgningen är oklart. (16)

## 2 Undersökning av portvaktskörtel

### 2.1 Lymfcirkulationen och lymfknutor

Lymfcirkulationen sker i lymfkärnen och lymfknutorna. I lymfkärnen upptas överlopps vätska från extracellulära utrymmet i vävnaderna, vätskan som transporteras i lymfkärnen kallas lymfa. Med lymfan transporteras bl.a. slaggprodukter, antigener, lymfocyter och antigenpresenterande celler. Lymfan transporteras passivt genom lymfkärnen till lymfknutorna som befinner sig i hopar i lymfknutområden, som vanligtvis finns i ljumsken, axillen, halsen, intill ryggraden, i peritoneum och i huvudet. I lymfknutan finns det tätt med lymfocyter som känner igen specifika antigener, lymfknutorna utgör således en viktig del av immunförsvaret. Då lymfan filtrerats genom lymfknutor tömmer lymfan slutligen ut i den venösa delen av blodcirkulationen. (17)

### 2.2 Teknik

Undersökning av portvaktskörtel, eller "Sentinel Node Biopsy" (SNB), utförs för att utreda metastasering av melanom. Melanom sprider sig längs lymfkärl först till portvaktskörtlarna, d.v.s. de lymfknutor som ansvarar för dränering av hudområdet där primärtumören funnits. Vid metastaseringsutredningar vill man därför undersöka portvaktskörtlarna för metastasering. Om man inte konstaterar metastaser i portvaktskörtlarna är då risken låg för att sjukdomen spridit sig vidare. Om metastaser konstateras i portvaktskörtel rekommenderas körtelutrymning och adjuvantterapi, se kapitel 2.5 och 2.6.

### 2.3 Lymfscintigrafi och undersökning av portvaktskörtel

Lymfscintigrafi utförs genom att injicera ett radioaktivt ämne i den del av dermis varifrån melanomet opererats bort. Det radioaktiva ämnet transporteras sedan längs lymfkärl till portvaktskörtlarna. Efter injektionen görs en dator-tomografisk avbildning av patienten för att portvaktskörtlarna ska kunna identifieras och lokaliseras. Sedan tas portvaktskörtlarna bort kirurgiskt i en operationssal. Under operationen använder kirurgen en geigerräknare som hjälpmedel för att lokalisera portvaktskörtlarna. Ifall det

finns flera portvaktsskörtlar numreras portvaktsskörtlarna så att den lymfknutan med högst radioaktivitet får nummer 1, lymfknutan med näst högst radioaktivitet får nummer 2 o.s.v.

#### 2.4 Portvaktsskörtelundersökningens inverkan på prognosen

SNB är ett av de viktigaste verktygen för bedömning av prognos vid utredning av melanom. Ett positivt fynd i SNB korrelerar med en sämre prognos (9). Även ICT-fynd i SNB är en faktor som försämrar prognosen (18).

#### 2.5 Körtelutrymning

Ifall man konstaterar metastaser i SNB är nuvarande vårdrekommendationen i Finland att kirurgiskt operera bort alla lymfknutor från det lymfknutområde där SNB utförts. Detta utförs ifall patientens tillstånd är sådant att patienten klarar av operationen. Utrymningspreparatet granskas sedan av patolog för att upptäcka eventuella tilläggsmetastaser i lymfknutorna. (16)

Då samtliga lymfknutor opererats bort från ett lymfknutområde fungerar inte längre lymfcirkulationen i den extremitet som är associerad med lymfknutområdet. Därför kan många patienter uppleva problem med extremitetssvullnad och infektioner efter en körtelutrymning. P.g.a. dessa problem övervägs det ifall man kunde ersätta körtelutrymning med ultraljudsuppföljning. Därför pågår en studie vid namnet MSLT2 i Finland där melanompatienterna randomiseras i två grupper, ena gruppen genomgår körtelutrymning och den andra gruppen uppföljs med ultraljudsundersökning av lymfknutområdet med sex månaders mellanrum.

## 2.6 Behandling av metastaserat melanom

För metastaserat melanom är vårdlinjen oftast uppbromsande eller palliativ, men i vissa fall kan behandlingen vara kurativ. Olika behandlingsalternativ är kirurgisk vård, strålbehandling, immunoterapi och cytostatika. Kirurgisk vård lämpar sig bäst för enstaka metastaser, speciellt om metastasen orsakar kompressionssymptom. Strålbehandlingen ges lokalt på metastaser. Immunoterapin förverkligas ofta med alfainterferonbehandling. Cytostatika ges ofta systemiskt i ett sent skede då sjukdomen spridits brett. Men i vissa fall då sjukdomen spridit sig endast i en extremitet, kan man ge cytostatikan lokalt i den afficerade extremiteten, detta kallas "Limb Perfusion Therapy" (LPT). (12)

Även målriktad medicinering används i behandlingen av melanom. Ungefär hälften av melanomen har en mutation i "V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1"-genen (BRAF-genen). Ifall tumören har mutation i BRAF-genen kan BRAF-inhibitorer användas i behandlingen av metastaserat melanom. Även andra typiska mutationer förekommer i en del av melanomen, inhibitorer mot dessa gener kan då användas i behandlingen av metastaserat melanom. Till exempel mutationer i "V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog"-genen (c-Kit-mutation) förekommer i vissa melanom. Ifall dessa melanom metastaserat kan imatinib (tyrosinkinasinhibitor) användas i vården. (19)

### 3 Studiens mål

Målet med studien är att undersöka risken för ytterligare metastaser efter att metastaser konstaterats i SNB. Detta utförs genom att undersöka hur olika egenskaper hos primärtumören påverkar sannolikheten att finna metastaser i körtelutrymning och hur primärtumörens egenskaper påverkar patientens prognos. Ett mål är också att undersöka hur olika SNB-fynd påverkar patientens prognos och hur olika SNB-fynd påverkar sannolikheten att upptäcka metastaser i körtelutrymning. Studiens syfte är också att undersöka hur ofta metastaser upptäcks i SNB samt i körtelutrymning.



## 4 Metoder och material

Studien är en retrospektiv registerstudie över positiva SNB-undersökningar som gjorts i Helsingfors- och Nylands sjukvårdsdistrikt (HNS) under år 2012 och 2013. Patientdata samlades in från patologiregistret Qpati. Ur Qpati söktes samtliga lymfknutbiopsier som fått diagnosen "melanoma malignum metastaticum" under åren 2012 och 2013. Ur detta material exkluderades alla biopsier som inte var SNB-undersökningar. SNB-undersökningar som var utförda av andra aktörer än HNS exkluderades också. Detta resulterade i 61 patienter. Av dessa patienter exkluderades 18 patienter som inte genomgått rutinmässig körtelutrymning efter positivt fynd i SNB. Orsaker till att patienter inte genomgått körtelutrymning var patientens egen vilja (2 patienter), svårt belägna lymfknutor (1 patient) och randomisering till uppföljning med ultraljudsundersökningar (15 patienter) i enlighet med pågående "Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2" (MSLT2)-undersökning. Slutligen erhöles 42 patienter som material för studien.

Studien utfördes som en registerstudie genom att gå igenom PAD-utlåtanden i Qpati och klinisk data erhöles ur patientjournaler i Miranda. Slutligen granskades alla patienter i Oberon för att utreda vilka som var vid liv och vilka som avlidit.

Den egna insatsen i arbetet bestod av litteraturgranskning, genomgång av Qpati-registret och granskning av patientjournaler i Miranda för att framställa en tabell med data över samtliga metastasfynd i SNB. Utöver detta bestod den egna insatsen av framställande av resultattabeller, analys av resultaten och skrivande av avhandling.

## 5 Resultat

### 5.1 Patientmaterialet

Patientmaterialet bestod slutligen av 42 patienter i åldern 5-83 år som genomgått SNB år 2012 och 2013. Patienternas ålder är räknat i hela år för det datum de genomgick SNB, medelåldern i patientmaterialet är 58,4 år.

Åldersfördelningen i patientmaterialet är följande: ≤20 år: 3 (7,1 %), 21-40 år: 1 (2,4 %), 41-60 år: 16 (38,1 %), 61-80 år: 19 (45,2 %), över 80 år: 3 (7,1 %). Av de 42 patienterna var 18 kvinnor (42,9 %) och 24 män (57,1 %).

### 5.2 Egenskaper hos primärtumören

Av de 42 patienterna hade de flesta sin primärtumör på bålén (30,9 %), för noggrannare fördelning, se tabell 7.

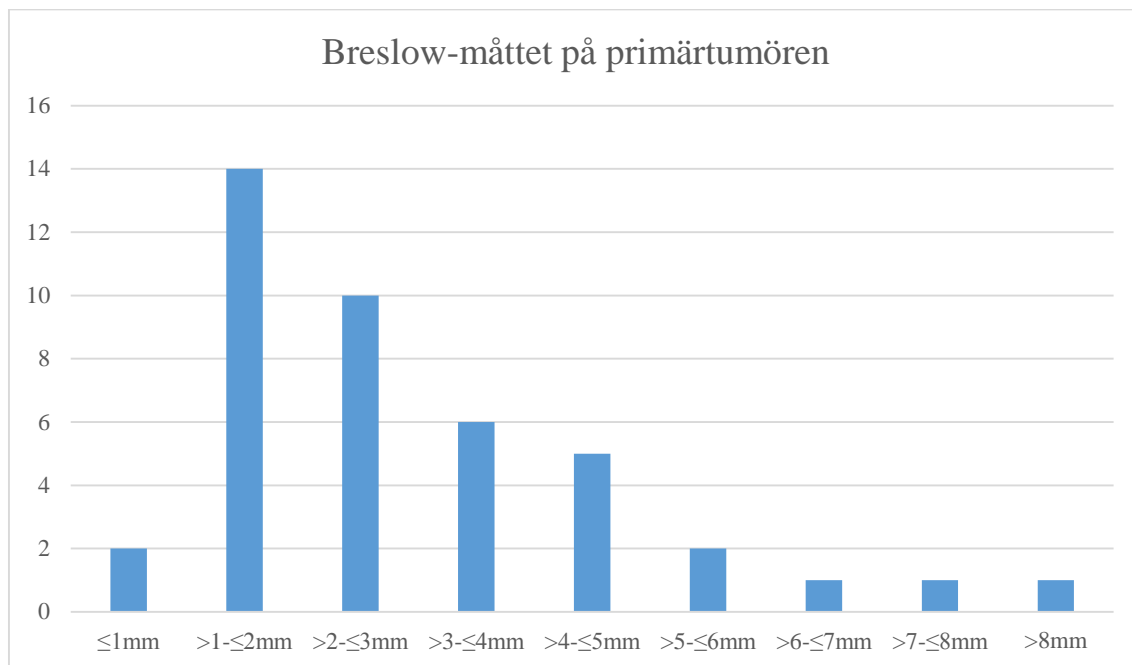
<b>Primärtumörens anatomiska läge</b>	<b>Antal</b>	<b>Andel</b>
Bålén	13	30,9 %
Knä/underben/fot	12	28,6 %
Lår/höft	6	14,3 %
Överarm	5	11,9 %
Skuldra/Axel	4	9,5 %
Huvud	2	4,8 %
<b>Totalt</b>	<b>42</b>	<b>100 %</b>

*Tabell 7: Fördelning av primärtumörens anatomiska läge bland det slutliga patientmaterialet*

Primärtumörens Breslow-mått varierade mellan 0,9mm och 10mm, medeltalet var 3,1mm. Hela fördelningen ses i figur 1.

15 av patienterna (35,7 %) hade ulceration i sin primärtumör. Av dessa 15 patienter hade 4 (26,7 %) metastasfynd i körtelutrymning och 8 (53,3 %) var i liv vid slutet av uppföljningen.

Patienternas "Stage"-gradering räknades ut för tidpunkten då man kände till resultatet från patienternas SNB-undersökning. Patienternas "Stage" varierade mellan 3A, 3B och 3C. Fördelningen var följande; 3A: 23 (54,8 %), 3B: 12 (28,6 %), 3C: 7 (16,7 %).



Figur 1: Breslow-måttet på primärtumören. N=42.

Tumörens tillväxtsätt hade inte angivits i PAD för 13 patienter (31,0 %), 12 patienter (28,6 %) hade ytligt spridande melanom, 11 (26,2 %) hade nodulärt melanom, 4 (9,5 %) hade akralt melanom, 1 (2,6 %) hade lentigo maligna och 1 (2,6 %) hade spitzoidt melanom.

### 5.3 Undersökning av portvaktskörtel

Enligt registret i Opera gjordes år 2012 och 2013 totalt 365 undersökningar av portvaktskörtel med indikationen melanom inom HNS. Av dessa var 61 undersökningar av portvaktskörtel positiva (16,7 %). Andelen som genomgått körtelutrymning efter positivt fynd i SNB var 11,5 % (42) av alla som genomgått SNB under år 2012 och 2013.

Det vanligaste lymfknotområde för SNB var ljumsken (40,5 %). Noggrannare fördelning ses i tabell 8.

I SNB erhöjs mellan 1 och 12 portvaktstörtlar, i medeltal erhöjs 4,0 portvaktstörtlar i varje SNB. en noggrannare fördelning på antal erhöjda portvaktstörtlar i SNB ses i tabell 9.

<b>Lymfknotområde</b>	<b>Antal patienter</b>	<b>Andel</b>
Ljumske, ensidig	17	40,5 %
Axill, ensidig	16	38,1 %
Hals	3	7,1 %
Axill och supraklavikulär	2	4,8 %
Axill och ljumske	1	2,4 %
Axill, dubbelsidig	1	2,4 %
Ljumske och bäcken	1	2,4 %
Ljumske och knäveck	1	2,4 %
<b>Totalt</b>	<b>42</b>	<b>100 %</b>

*Tabell 8: Område för SNB. Totala patientantalet=42.*

<b>Antal portvaktstörtlar</b>	<b>Antal patienter</b>	<b>Andel</b>
1	9	21,4 %
2	7	16,7 %
3	8	19,0 %
4	4	9,5 %
5	3	7,1 %
6	1	2,4 %
7	3	7,1 %
8	2	4,8 %
9	4	9,5 %
12	1	2,4 %

*Tabell 9: Antal portvaktstörtlar erhöjda i SNB. Totalt erhöjs 169 portvaktstörtlar från 42 patienter.*

## 5.4 Körtelutrymning

I körtelutrymning erhöles mellan 1 och 43 lymfknotor från varje lymfknotområde, i medeltal erhöles 13,6 lymfknotor från varje lymfknotområde. En patient var med om dubbelsidig utrymning av axillen och åt en patient gjordes utrymning av både axill och ljumske. Totalt utrymdes således 44 lymfknotområden. Ur 19 lymfknotområden (43,2 %) erhöles  $\leq 10$  lymfknotor, ur 15 lymfknotområden (34,1 %) erhöles  $>10-\leq 20$  lymfknotor, ur 7 lymfknotområden (15,9 %) erhöles  $>20-\leq 30$  lymfknotor, ur 2 lymfknotområden (4,5 %) erhöles  $>30-\leq 40$  lymfknotor, ur ett lymfknotområde (2,3 %) erhöles  $>40$  lymfknotor.

Hos 7 patienter (16,7 %) konstaterades metastaser i körtelutrymning. Två patienter (28,6 %) hade metastasfynd i 1 lymfknuta, en patient (14,3 %) hade metastasfynd i 2 lymfknotor, tre patienter (42,9 %) hade metastasfynd i 3 lymfknotor och en patient (14,3 %) hade metastasfynd utanför lymfknutan.

## 5.5 Uppföljning och överlevnad

### 5.5.1 Total överlevnad och uppföljning

Under uppföljningen har 13 patienter (31,0 %) avlidit, 29 patienter (69,0 %) var i liv den 17 mars 2016. Hos alla 13 patienter som avlidit konstaterades distala melanommetastaser under deras livstid. Av de 29 patienterna som var i liv i mars 2016 hade lokalrecidiv, metastaser eller metastassuspekta förändringar konstaterats hos 5 patienter (11,9 % av patientmaterialet). Uppföljningstiden varierade mellan 28 och 50 månader.

Under uppföljningstiden har distala metastaser eller metastassuspekta förändringar konstaterats hos 18 patienter (42,9 %). Lokalrecidiv har konstaterats hos 6 (14,3 %) av patienterna. Av de 6 patienter som fått lokalrecidiv har 5 patienter (83,3 %) avlidit. 24 patienter (57,1 % av patientmaterialet) var i liv utan konstaterade recidiv eller metastaser i mars 2016.

Av de 42 patienter som var med om körtelutrymning upptäcktes lymfknotmetastaser i körtelutrymning hos 7 patienter (16,7 %). Av dessa 7 patienter hade 4 patienter (57,1 %) avlidit och 3 patienter (42,9 %) var i liv i mars 2016. Hos de tre patienter som var i liv

efter metastasfynd i körtelutrymning har inga metastaser konstaterats under uppföljningen.

Av de 35 patienter (83,3 % av hela patientmaterialet) som inte hade metastasfynd i körtelutrymning hade 9 patienter (25,7 %) avlidit och 26 patienter (74,3 %) var i liv vid slutet av uppföljningen. Av de 26 patienter som var i liv vid slutet av uppföljningen hade metastaser konstaterats eller misstänkts hos 5 patienter (14,3 % av alla utrymningsnegativa). Hos 21 patienter (60,0 % av alla utrymningsnegativa) hade metastaser inte konstaterats.

### 5.5.2 Överlevnad och uppföljning i förhållande till egenskaper hos primärtumören

Överlevnaden korrelerade med Breslow-måttet. Överlevnaden var störst i gruppen med Breslow-mått  $\leq 1\text{mm}$  (100 %), överlevnaden var sämst i gruppen med Breslow  $>4\text{mm}$  (40,0 %). Noggrannare resultat ses i tabell 10.

Överlevnad och resultat i körtelutrymning varierade mellan de olika "Stage"-graderingarna. Överlevnaden var bäst för de patienter som hade "Stage"-graderingen 3A (82,6 %). Noggrannare data över överlevnad och körtelutrymningsfynd i tabell 11.

I körtelutrymningen upptäcktes flest metastaser för de patienter som hade nodulärt tillväxtsätt på sin primärtumör (3 patienter). En fördelning mellan de olika tillväxtsätten och överlevnad ses i tabell 12.

Br	Utrymningspos.	Utrymningsneg.	Överlevnad	Metastaser*
$\leq 1\text{mm}$	0 (0 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	0 (0 %)
$>1-\leq 2\text{mm}$	2 (14,3 %)	12 (85,7 %)	11 (78,6 %)	1 (7,1 %)
$>2-\leq 3\text{mm}$	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	7 (70,0 %)	1 (10,0 %)
$>3-\leq 4\text{mm}$	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)
$>4\text{mm}$	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	4 (40,0 %)	1 (10,0 %)

Tabell 10: Utrymningsresultat och överlevnad i förhållande till Breslow-måttet på primärtumören. \*=Hos patienter som var i liv vid slutet av uppföljningen

Stage	Utrymningspositiva	Utrymningsnegativa	Överlevnad	Övriga metastaser*
3A	0 (0 %)	23 (100 %)	19 (82,6 %)	5 (21,7 %)
3B	5 (41,7 %)	7 (58,3 %)	9 (75 %)	0 (0 %)
3C	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	3 (42,9 %)	0 (0 %)

Tabell 11: Utrymningsresultat och överlevnad i förhållande till Stage-gradering.

\*=Hos patienter som var i liv vid slutet av uppföljningen

Tillväxtsätt	Utrymningspos.	Utrymningsneg.	Överlevnad	Metastaser*
Ytligt spridande	0 (0 %)	12 (100 %)	10 (83,3 %)	2 (16,7 %)
Nodulärt	3 (27,3 %)	8 (72,7 %)	7 (63,6 %)	1 (9,1 %)
Akralt	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	2 (50 %)	0 (0 %)
Lentigo maligna	0 (0 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
Spitzoidt	0 (0 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
Inte angivet	2 (15,4 %)	11 (84,6 %)	9 (69,2 %)	1 (7,7 %)

Tabell 12: Utrymningsresultat och överlevnad i förhållande till primärtumörens tillväxtsätt. \*=Hos patienter som var i liv vid slutet av uppföljningen

### 5.5.3 Ålderns inverkan på överlevnaden

Överlevnaden i de yngre åldersgrupperna (<40 år) var bättre (100 %) än i de äldre åldersgrupperna. Andelen patienter som hade metastaser i körtelutrymning var störst i åldersgruppen som var över 80 år (66,7 %). I tabell 13 åskådliggörs ålderns inverkan på resultat i körtelutrymning och överlevnad.

Ålder	Utrymningspos.	Utrymningsneg.	Överlevnad	Metastaser*
≤20 år	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	3 (100 %)	0 (0 %)
>20-≤40 år	0 (0 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
>40-≤60 år	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	12 (75,0 %)	2 (12,5 %)
>60-≤80 år	2 (10,5 %)	17 (89,5 %)	13 (68,4 %)	3 (15,8 %)
>80 år	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

*Tabell 13: Utrymningens resultat och överlevnad i förhållande till ålder. \*=Hos patienter som var i liv vid slutet av uppföljningen*



#### 5.5.4 Resultatet i undersökning av portvaktskörtel och överlevnad

Metastasernas storlek i SNB varierade mellan ITC och 11mm. För patienter som haft fynd i flera portvaktskörtlar beaktas det största måttet på den största metastasen de haft i SNB. Fördelningen var följande: ITC: 5 patienter,  $\leq 1\text{mm}$ : 10 patienter,  $>1-\leq 2\text{mm}$ : 12 patienter,  $>2-\leq 3\text{mm}$ : 2 patienter,  $>3-\leq 4\text{mm}$ : 2 patienter,  $>4\text{mm}$ : 11 patienter.

Överlevnaden var bäst hos de patienter vars största metastas i portvaktskörtel var  $>3-\leq 4\text{mm}$  (100 %). I körtelutrymning upptäcktes metastaser hos flest patienter (4) bland de patienter vars största metastas i portvaktskörtel var över 4mm. Se tabell 14 för uppgifter om överlevnad och resultat i körtelutrymning i förhållande till storleken på metastasen i portvaktskörteln. I tabell 15 ses ett schema över överlevnad i förhållande till fynd i portvaktskörtel och körtelutrymning samt ålder.

Största metastas i SNB	Utrymningspos.	Utrymningsneg.	Överlevnad	Metastas*
ITC	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)
$\leq 1\text{mm}$	1 (10,0 %)	9 (90,0 %)	9 (90,0 %)	2 (20,0 %)
$>1-\leq 2\text{mm}$	1 (8,3 %)	11 (91,7 %)	9 (75,0 %)	0 (0 %)
$>2-\leq 3\text{mm}$	0 (0 %)	2 (100 %)	1 (50,0 %)	0 (0 %)
$>3-\leq 4\text{mm}$	0 (0 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	0 (0 %)
$>4\text{mm}$	4 (36,4 %)	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	2 (18,2 %)

Tabell 14: Utrymningens resultat och överlevnad i förhållande till största måttet på största metastasen i SNB. \*=Hos patienter som var i liv vid slutet av uppföljningen

## 6 Diskussion

I denna studie framgick att 365 patienter var med om undersökning av portvaktsskörtel med indikationen melanom under åren 2012 och 2013, i dessa undersökningar upptäcktes metastaser i portvaktsskörtel hos 61 patienter (16,7 %). I tidigare studier har man konstaterat metastasfynd i 8,7 % - 21 % av SNB-undersökningarna med indikationen melanom (20-22). Resultatet i denna studie stämmer överens med tidigare forskning.

Undersökning av portvaktsskörtel är ett ingrepp som utförs för att utreda melanomets "Stage"-gradering så att vården kan riktas därefter. Själva utförandet av undersökning av portvaktsskörtel inverkar inte på dödligheten, men då man känner till "Stage"-graderingen kan vården av melanom optimeras.

Hos de 42 patienter som var med om körtelutrymning konstaterades metastaser hos 7 patienter (16,7 %), av vilka 6 patienter (14,3 %) hade lymfknutmetastaser i körtelutrymning. I tidigare studier har metastaser konstaterats i 16,8 - 22,0 % av körtelutrymningarna (23-27). Resultatet i denna studie är förhållandevis lågt, vilket kan bero på att man i Finland gör SNB-undersökning vid lägre Breslow-mått. Ur denna studie är det svårt att bedöma eftersom endast två patienter i studien hade Breslow  $\leq 1$ mm och man inte känner till antalet patienter med Breslow  $\leq 1$ mm som inte hade metastasfynd i portvaktsskörtel.

Under åren 2012 och 2013 var 42 patienter med om körtelutrymning efter metastasfynd i SNB. Av dessa patienter var största delen (69,0 %) i liv efter 28-50 månader. I tidigare studier har man konstaterat fem års överlevnad hos 66 % - 71 % av alla melanompatienter med metastasfynd i portvaktsskörtel (28,29). Även om uppföljningstiden i denna studie är kortare än fem år kan resultaten ändå ses som riktgivande och stämmer överens med resultat som erhållits i tidigare forskning.

Samtliga patienter i studien hade en "Stage"-gradering 3A – 3C. Överlevnaden i studien passar in på prognosen för fem års överlevnad för melanompatienter med "Stage"-gradering 3A – 3C: 24,0 % - 69,5 % (10). Detta patientmaterial går inte att jämföras direkt med samtliga "Stage" 3-patienter, eftersom inga patienter i studien hade

makrometastaser i portvaktskörtel. Men man kunde iaktta en försämrad prognos i takt med stigande "Stage"-gradering

Bland de 42 patienter som inkluderades i studien har distala metastaser konstaterats eller misstänks hos 18 patienter (42,9 %) efter körtelutrymning. I tidigare studier har man konstaterat distala metastaser hos 27 % - 47 % av melanompatienterna som genomgått körtelutrymning efter metastasfynd i SNB (20,30). Andelen patienter som fått distala metastaser i denna studie är inte helt definitiv, eftersom två av patienterna som var i liv vid slutet av uppföljningen hade metastassuspekta förändringar som ännu inte var kliniskt eller histologiskt bekräftade på grund av deras anatomiska läge (lunga och lever). Dessa två fall har i studien betraktats som distala metastaser.

Tolkning av fynden i körtelutrymning begränsas i denna studie av färgningsmetoderna som preparaten behandlas med. Eftersom alla körtelutrymningspreparat inte färgas med immunohistokemiska färgningsmetoder är det möjligt att det verkliga antalet metastaser i körtelutrymning skiljer sig från det diagnostiserade antalet. Å andra sidan är det ur vårdens synvinkel inte essentiellt att till exempel diagnostisera alla ITC-fynd i körtelutrymning. Eftersom man redan känner till att sjukdomen spridit sig till lymfknutorna och man i och med körtelutrymningen avlägsnar lymfknutmetastaser, vare sig de är diagnostiserade eller inte.

Från tidigare forskning känner man till att ulceration, stort Breslow-mått och nodulärt tillväxtsätt är faktorer som försämrar prognosen för melanom (9). Man känner även till att den sjukdomsspecifika överlevandsprognosen för melanom är sämre bland de äldre åldersgrupperna (31). I denna studie kunde ett samband mellan tilltagande Breslow-mått och sämre prognos iakttagas. Incidensen av metastaser i körtelutrymning ökade också då Breslow-måttet överskred 2mm. Prognosen för patienter med ulceration i primärtumören var i denna studie sämre än för resten av patientmaterialet. Incidensen av metastasfynd i körtelutrymning var också högre för de patienter som hade ulceration i primärtumören.

I den äldsta åldersgruppen var prognosen sämst, trots att patientmaterialet i den äldsta åldersgruppen bestod av endast tre patienter. I denna studie kunde man se ett mönster

av försämrad prognos i samband med stigande ålder, trots att patientmaterialet i de yngre åldersgrupperna var mycket litet i denna studie.

Då man delade in patientmaterialet i grupper beroende på primärtumörens tillväxtsätt var metastasfynd i körtelutrymning vanligast bland patienter med akralt tillväxtsätt i primärtumören. Prognosen var sämst bland de patienter som hade akralt tillväxtsätt, men denna patientgrupp var liten. Bland de större patientgrupperna var prognosen sämst för patienterna med nodulärt melanom.

Då patientmaterialet indelades i grupper baserat på hur stora metastaser de hade i portvaktsskörtlarna kunde man iaktta skillnader mellan grupperna. Trots att patientmaterialet i många grupper var litet kunde man se en försämring i prognosen då största metastasens största mått överskred 4mm. Metastaser i körtelutrymning var också vanligast då portvaktsskörtelmetastasen var över 4mm stor. Detta tyder på att körtelutrymning är indicerad då metastasens mått överskrider 4mm.

Sammanfattat, i denna studie var risken för metastasfynd i körtelutrymning 16,7 % efter metastasfynd i portvaktsskörtel. Under uppföljningstiden avled 31,0 % av patienterna, överlevnaden var således 69,0 %. Faktorer som försämrade prognosen var lokalrecidiv, hög ålder, ulceration, stor metastas i portvaktsskörteln och stor primärtumör. Resultaten tyder på att körtelutrymning är indicerad ifall patienten har ovannämnda faktorer som försämrar prognosen. På grund av litet patientmaterial, speciellt i de yngre åldersgrupperna, krävs vidare studier innan nya vårdlinjer kan dras gällande patienter som saknar ovannämnda egenskaper.

## 7 Tabeller

Ålder	Metastasfynd i SNB	Metastas i utrymning	Melanomstatus
62	1/3	-	Avlidit
63	1/3	-	I liv
75	1/3	-	Metastas
5	2/3	-	I liv
56	2/3	-	Metastas
60	2/2	+	I liv
72	1/2	-	I liv
73	1/1	-	Metastas
52	1/2	-	Avlidit
77	3/6	+	Avlidit
41	1/1	-	Avlidit
81	1/1	+	Avlidit
67	1/1	-	I liv
72	1/1	+	I liv
64	1/7	-	I liv
67	1/2	-	Avlidit
63	2/9	-	Avlidit
41	3/3	-	I liv
81	1/4	+	Avlidit
43	1/5	-	I liv
58	1/3	-	I liv
71	2/3	-	I liv
44	1/2	-	I liv
58	1/4	-	I liv
80	1/2	-	I liv
79	1/1	-	Metastas
75	1/4	-	Avlidit
46	2/5	-	I liv
37	3/7	-	I liv
76	1/2	-	I liv
65	2/9	-	Avlidit
10	3/9	-	I liv
15	4/7	+	I liv
63	1/1	-	I liv
46	2/8	-	I liv
61	3/5	-	I liv
83	1/4	-	Avlidit
60	1/1	-	Avlidit
47	1/12	-	I liv
60	1/1	+	Avlidit
47	1/9	-	Metastas
56	1/8	-	I liv

Tabell 15: Melanomstatus i slutet av uppföljningen i förhållande till SNB och körtelutrymning. Patienternas ålder i år. SNB-fyndet anges i metastatiska körtlar/antal portvaktskörtlar.

## Litteratur och källförteckning

- (1) Peltonen S. Ihokasvaimet. Patologia. 2.th ed.: Kustannus oy Duodecim; 2011.
- (2) Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *The American journal of pathology* 2003;162(6):1951-1960.
- (3) Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001 Aug 15;19(16):3622-3634.
- (4) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009 Dec 20;27(36):6199-6206.
- (5) Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*; 2007.
- (6) Cancerregistret i Finland, NORDCAN. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/StatsFact.asp?cancer=310&country=246>.
- (7) Nikolaou V, Stratigos A. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170(1):11-19.
- (8) Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012 Dec;41(6):1694-1705.
- (9) Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*; 2007.
- (10) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001 Aug 15;19(16):3635-3648.
- (11) Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA: a cancer journal for clinicians* 2010;60(5):301-316.

(12) Käypä hoito. Available at:  
<http://kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50038>.

(13) Li N, Mangini J, Bhawan J. New prognostic factors of cutaneous melanoma: a review of the literature. J Cutan Pathol 2002;29(6):324-340.

(14) Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. J Cutan Pathol 2008;35(5):433-444.

(15) Virolainen S. Käypä hoito, melanooman immunohistokemia. Available at:  
<http://kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=nix00444>.

(16) Käypä hoito SNB. Available at:  
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus;jsessionid=882BC7509FD3272D7523DAED6AB52293?id=nix00447>.

(17) Salmi, Marko & Meri, Seppo. Immuunijärjestelmän kudokset. Immunologia. 1-2. Painos ed.: Kustannus oy Duodecim; 2011.

(18) van Akkooi, A.C.J., de Wilt, J.H.W., Verhoef C, Eggermont AMM. Isolated Tumor Cells and Long-Term Prognosis of Patients with Melanoma. Ann Surg Oncol 2007 11/16;15(5):1547-1548.

(19) Hernberg M., Mäkelä S., Vihinen P. Edenneen melanooman uusiutuva lääkehoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2015;131(24):2353-60 .

(20) Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. Annals of surgical oncology 2014;21(9):3117-3123.

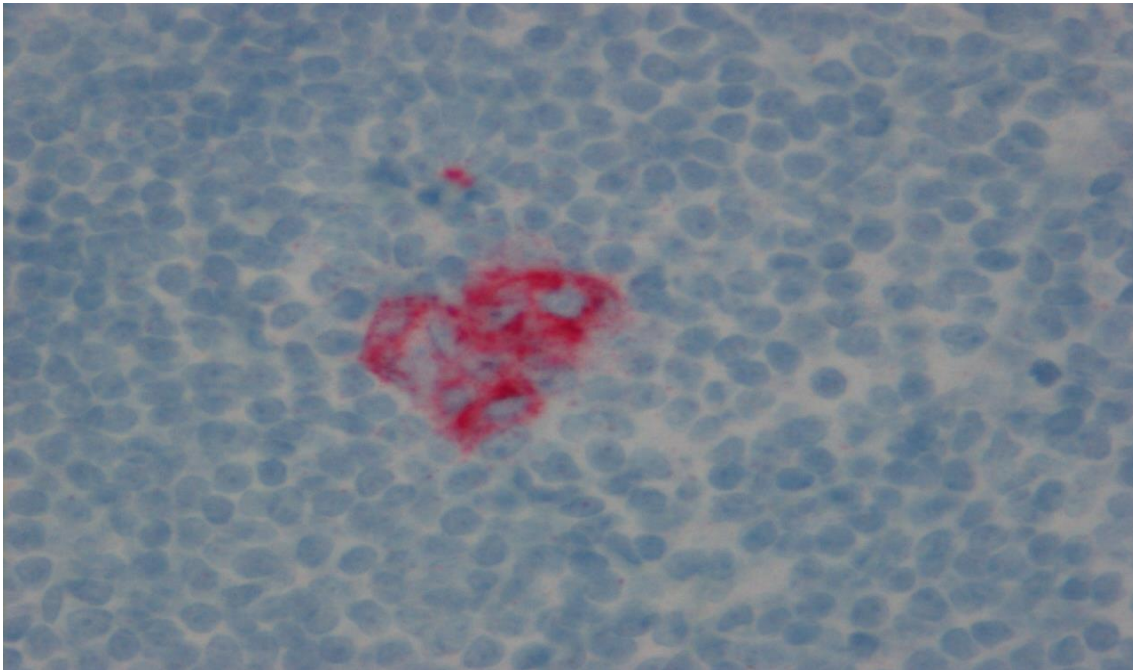
(21) Kinnier CV, Paruch JL, Dahlke AR, Wayne JD, Benson AB, 3rd, Winchester DP, et al. Adjusted Hospital Sentinel Lymph Node Positivity Rates in Melanoma: A Novel Potential Measure of Quality. Ann Surg 2016 Feb;263(2):392-398.

(22) Wagner JD, Davidson D, Coleman III JJ, Hutchins G, Schauwecker D, Park H, et al. Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. Annals of surgical oncology 1999;6(4):398-404.

- (23) Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011 Apr 10;29(11):1479-1487.
- (24) Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Annals of surgical oncology* 2009;16(7):2018-2027.
- (25) Guggenheim M, Dummer R, Jung F, Mihic-Probst D, Steinert H, Rousson V, et al. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma—a retrospective analysis of 392 cases. *Br J Cancer* 2008;98(12):1922-1928.
- (26) Roulin D, Matter M, Bady P, Liénard D, Gugerli O, Boubaker A, et al. Prognostic value of sentinel node biopsy in 327 prospective melanoma patients from a single institution. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2008;34(6):673-679.
- (27) Rossi CR, De Salvo GL, Bonandini E, Mocellin S, Foletto M, Pasquali S, et al. Factors predictive of nonsentinel lymph node involvement and clinical outcome in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(4):1202-1210.
- (28) Interim results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) in clinical stage I melanoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2005.
- (29) Van Der Ploeg A, Van Akkooi A, Rutkowski P, Cook M, Nieweg O, Rossi C, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg* 2012;99(10):1396-1405.
- (30) Thompson JF. The Sydney Melanoma Unit experience of sentinel lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001 Oct;8(9 Suppl):44S-47S.
- (31) Lyth J, Mikiver R, Nielsen K, Isaksson K, Ingvar C. Prognostic instrument for survival outcome in melanoma patients: based on data from the population-based Swedish Melanoma Register. *Eur J Cancer* 2016;59:171-178.



## Bilder



*Bild 1: Mikroskopisk bild på ITC-fynd i portvaktskörtel. Preparatet färgat för HMB-45.  
Bild: Susanna Virolainen*



*Bild 2: Bild av melanom, primärtumör. Hudförändringen är av olika färg i olika områden,  
kanten är oregelbunden och hudförändringen är asymmetrisk till formen. Bild: Susanna  
Virolainen*